

学位論文審査の結果の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏 名	たなか ゆきえ 田中 幸枝
学位論文題目	BIM _{EL} is a key effector molecule in oxidative stress-mediated apoptosis in acute myeloid leukemia cells when combined with arsenic trioxide and buthionine sulfoximine （急性前骨髄性白血病細胞において亜ヒ酸/buthionine-sulfoximine 併用療法で増強される酸化ストレス応答性アポトーシスは BIM _{EL} が重要なエフェクター分子である）		
審査委員	主査 青木 耕史 青木 耕史 印 副査 小林 基弘 小林 基弘 印 副査 藤井 豊 藤井 豊 印		
<p>亜ヒ酸（ATO）は、我が国では2004年にトリセノックス注射薬（0.1% ATO）として、再発・難治性の急性前骨髄性白血病（APL）の治療薬に承認されている。その高い治療成績から、APL以外の白血病や固形腫瘍などへの適用も期待されたが、予想に反してほとんど効果が認められていない。その理由として、APL以外の腫瘍では抗腫瘍効果のトリガーとして誘導される細胞内活性酸素種（ROS）量が低いと考えられている。このことから、さまざまな酸化ストレス促進剤を併用してATOの抗腫瘍効果を増強させる試みがなされている。</p> <p>本研究では、ATOの抗腫瘍効果を増強する併用剤となりうる分子標的を見出すために、強力な酸化ストレス促進剤であるグルタチオン合成阻害剤ブチオニンスルホキシミン（BSO）を併用して、ATOの効果が増強されるメカニズムを解析した。</p> <p>研究の結果、BSO併用で増強されるATOの抗腫瘍効果は、ROS応答性のミトコンドリア経路アポトーシスであることが明らかになった。その実行因子としてBCL2ファミリー蛋白質であるBIM_{EL}、MCL1、BAXが同定された。BIM_{EL}は、平常時はアポトーシス抑制蛋白質MCL1と複合体を形成して不活性状態であるが、ATO/BSO刺激によってリン酸化を受けると、BIM_{EL}がMCL1から解離する。解離したリン酸化BIM_{EL}は、BAXと相互作用してBAXを活性化し、アポトーシスシグナルを伝達することが示唆された。さらに、このBIM_{EL}の活性化には、細胞内に誘導されたROSに応答し活性化されるMAP3K蛋白質ASK1とそれによって活性化されるMAPK蛋白質JNKが重要であることが示唆された。</p> <p>本研究では、急性骨髄性白血病培養細胞株HL60、酸化ストレス促進剤BSOを用いて、酸化ストレス促進剤で増強される抗腫瘍効果のメカニズムを初めて明らかにした。そして、その実行に関わるBCL2ファミリー蛋白質のメンバー、さらにBCL2ファミリー蛋白質の活性化に関わるMAPKファミリー蛋白質のメンバーを同定し、特にBIM_{EL}が重要なエフェクター分子であることを明らかにした。このように、ATOの抗腫瘍効果の増強シグナルにピンポイントでスイッチを入れられるような分子を明らかにしたことは、ATOの副作用を軽減しつつ抗腫瘍効果を高める併用剤の開発に大きく貢献できると考えられる。</p> <p>以上のことから本学学位論文として十分価値があるものと判断した。</p> <p style="text-align: right;">（平成27年2月17日）</p>			

別紙様式第9号（第14条関係）

学力の確認の結果の要旨

整理番号		氏 名	田中 幸枝
学位論文題目	BIM _{EL} is a key effector molecule in oxidative stress-mediated apoptosis in acute myeloid leukemia cells when combined with arsenic trioxide and buthionine sulfoximine （急性前骨髄性白血病細胞において亜ヒ酸/buthionine-sulfoximine 併用療法で増強される酸化ストレス応答性アポトーシスは BIM _{EL} が重要なエフェクター分子である）		
審 査 委 員	主査	青木 耕史	青木 耕史 印
	副査	小林 基弘	小林 基弘 印
	副査	藤井 豊	藤井 豊 印
1 外国語試験の合格状況 ア 合格科目 : 英語 合格年月日 : 平成26年 9月 19日 イ 福井大学医学系研究科博士論文審査実施細則第12条第2項の規定により免除する。			
2 学位論文の関連分野についての試問の結果の要旨 上記の者に対し、 <u>口頭</u> により、学位論文を中心とした関連分野について試問 筆 答 を行った結果 <u>合格</u> と判定した。			
3 専攻学術全般の試問の結果の要旨 ア 上記の者に対し、 <u>口頭</u> により、専攻学術全般についての試問を行った結果 筆 答 <u>合格</u> と判定した。			
イ 福井大学医学系研究科博士論文審査実施細則第12条第2項の規定により免除する。			
4 総合認定の要旨 検討の結果、博士課程を修了した者と同等以上の学力を有すると <u>認める。</u> 認めない。			